



マウス炎症性腸疾患(IBD) 感受性候補遺伝子 HVEM(herpes virus entry mediator) の同定

著者	入江 正寛
号	78
学位授与番号	2644
URL	http://hdl.handle.net/10097/45870

氏 名（本籍）	^{いり} 入 ^え 江 ^{まさ} 正 ^{ひろ} 寛
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 4 4 号
学位授与年月日	平 成 21 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	マウス炎症性腸疾患（IBD）感受性候補遺伝子 HVEM（herpes virus entry mediator）の同定

（主 査）

論文審査委員	教授 土 屋 滋	教授 菅 村 和 夫
	教授 松 原 洋 一	教授 福 島 浩 平

論文内容要旨

炎症性腸疾患（IBD）は免疫応答の異常に関連した多因子遺伝病である。私はこの論文で、マウス4番染色体上の量的遺伝子座位（QTL：quantitative trait locus）がOX40L遺伝子導入（OX40L-Tg）マウスにおけるIBDの発症に関して、C57BL/6（B6）マウス（黒ネズミ）については疾患感受性を付与し、BALB/cマウス（白ネズミ）については疾患抵抗性を付与することを報告する。その同定された遺伝子座位には、71個の遺伝子が存在し、IBD重症度との関連を評価したところそのLODスコアは7.9という非常に高い数値を示した。さらに、この遺伝子座位上の遺伝子多型とIBD重症度との関連について関連解析を行ったところ、TNFRSF14という遺伝子の多型とIBDの重症度との関連において最もその相関が強いという結果が得られた（ $p=1.23 \times 10^{-7}$ ）。TNFRSF14はHVEM（herpes virus entry mediator）をコードしており、HVEMはI型の膜貫通蛋白である。さらに、B6マウスの脾臓におけるHVEMの発現を見たところ、BALB/cマウスと比べて有意に低いことが判明し、おそらくB6マウスのHVEM遺伝子のプロモーター領域における連続した4つのヌクレオチドの欠失が原因であろうと考えられた。

HVEMはその受容体であるBTLA（B and T lymphocyte attenuator）およびCD160と結合することによって、T細胞およびB細胞に抑制性のシグナルを伝えることが知られている。本研究においてHVEMの発現減弱とIBD発症の間に明らかな関連があることが判明した。B6系統マウスではHVEMの発現が減弱することにより、そのBTLAおよびCD160との結合によってもたらされる抑制性のシグナルが不十分になり、それが結果としてT細胞を介した炎症反応を増強させてIBDの発症につながるのではないかと考えられた。

IBD発症におけるHVEMの役割を明らかにするために、OX40L-TgマウスにおいてB6系統ではHVEMを遺伝子導入したマウスを、BALB/c系統ではHVEMの受容体の一つであるTLAを欠損させたマウスを作製した。すると、HVEMの発現を増やしたB6系統のOX40L-TgマウスはIBD抵抗性を獲得し、HVEMの受容体であるBTLAを欠損したBALB/c系統のOX40L-Tgマウスは著明なIBD症状を呈した。これらの結果を総合すると、HVEM-BTLA間のシグナルが不十分であることが、B6系統マウスにIBD感受性を与える一つの要因になっているものと思われた。

本研究は、OX40L-TgマウスがB6系統特異的にIBDを発症するという知見を利用し、マウスIBD感受性候補遺伝子HVEMを同定した。本研究は、多因子遺伝病であるIBDに対する感受性獲得のメカニズムを実験的に証明した点で非常に有意義であり、IBDに対する新たな治療戦略の可能性を提供するものであった。

審 査 結 果 の 要 旨

炎症性腸疾患（IBD）は免疫応答の異常に関連した多因子遺伝病である。著者はこの論文で、OX 40 L 導入（OX 40 L-Tg）マウスに発症する IBD に着目し、IBD 発症に関する感受性遺伝子の同定を試みた。

4 番染色体上の量的遺伝子座位（QTL：quantitative trait locus）が OX 40 L 遺伝子導入マウスにおける IBD の発症に関して、C 57 BL/6（B6）マウス（黒ネズミ）は疾患感受性を付与し、BALB/c マウス（白ネズミ）は疾患抵抗性を付与する。同定された遺伝子座位には、71 個の遺伝子が存在し、IBD 重症度との関連を評価したところ、その LOD スコアは 7.9 という非常に高い数値を示した。さらに、この遺伝子座位上の遺伝子多型と IBD 重症度との関連について関連解析を行ったところ、TNFRSF 14 という遺伝子の多型と IBD の重症度との関連において最もその相関が強いという結果が得られた（ $p=1.23 \times 10^{-7}$ ）。TNFRSF 14 は HVEM（herpes virus entry mediator）をコードしており、HVEM は I 型の膜貫通蛋白である。さらに、B6 マウスの脾臓における HVEM の発現を見たところ、BALB/c マウスと比べて有意に低いことが判明し、おそらく B6 マウスの HVEM 遺伝子のプロモーター領域における連続した 4 つのヌクレオチドの欠失が原因であろうと考えられた。

HVEM はその受容体である BTLA（Band T lymphocyte attenuator）および CD160 と結合することによって、T 細胞および B 細胞に抑制性のシグナルを伝えることが知られている。本研究において HVEM の発現減弱と IBD 発症の間に明らかな関連がある。すなわち、B6 系統マウスでは HVEM の発現が減弱することにより、その BTLA および CD160 との結合によってもたらされる抑制性のシグナルが不十分となり、結果として T 細胞を介した炎症反応を増強させて IBD の発症につながると考えられた。

IBD 発症における HVEM の役割を明らかにするために、OX 40 L-Tg マウスにおいて B6 系統では HVEM を遺伝子導入したマウスを、BALB/c 系統では HVEM の受容体の一つである BTLA を欠損させたマウスを作製した。すると、HVEM の発現を増やした B6 系統の OX 40 L-Tg マウスは IBD 抵抗性を獲得し、HVEM の受容体である BTLA を欠損した BALB/c 系統の OX 40 L-Tg マウスは著明な IBD 症状を呈した。これらの結果を総合すると、HVEM-BTLA 間のシグナルが不十分であることが、B6 系統マウスに IBD 感受性を与える一要因になっているものと思われた。

著者は、OX 40 L-Tg マウスが B6 系統特異的に IBD を発症するという知見を利用し、マウス IBD 感受性候補遺伝子 HVEM を同定した。本研究は、多因子遺伝病である IBD に対する疾患感受性獲得のメカニズムを実験的に証明した点で非常に有意義であり、IBD に対する新たな治療戦略の可能性を提供するものであり、今後のさらなる展開が期待でき、十分に学位に値する研究である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

